

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Leo Dumbović

**Ishod liječenja teške domicilne
pneumonije u jedinici intenzivne
medicine**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, na Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, pod vodstvom mentora doc.dr.sc. Marka Kutleše i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Popis i objašnjenje kratica

APACHE II score – acute physiology and chronic health evaluation II

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

BTS – British Thoracic Society

CRP – C reaktivni protein

CVVHDF - kontinuirana venovenska hemodijalizacija

ECMO - ekstrakorporalna membranska oksigenacija

FiO₂ – frakcija kisika u udahnutom zraku

GCS – Glasgow coma score

IDTS/ATS – Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society

JIM – jedinica intenzivne medicine

KOPB – kronična opstruktivna bolest pluća

MV – mehanička ventilacija

PaO₂ – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PSI - Pneumonia severity index

Sadržaj

Sažetak.....	I
Summary	II
1. Uvod	1
2. Ispitanici i metode	8
3. Rezultati.....	11
4. Rasprava	13
5. Zaključak.....	17
Zahvale	18
Literatura.....	19
Životopis	25

Sažetak

ISHOD LIJEČENJA TEŠKE DOMICILNE PNEUMONIJE U JEDINICI INTENZIVNE MEDICINE

Leo Dumbović

Sveučilište u Zagrebu

Medicinski fakultet

Teška domicilna pneumonija, koju je potrebno liječiti u jedinici intenzivne medicine (JIM), se razvija u 5 do 10% bolesnika hospitaliziranih zbog domicilne pneumonije. Brojni čimbenici utječu na ishod liječenja teške domicilne pneumonije u JIM, no još su uvijek nedovoljno istraženi u skupini bolesnika sa teškom domicilnom pneumonijom kojima je potrebna mehanička ventilacija (MV). Cilj ovog rada je utvrditi čimbenike povezane sa smrtnim ishodom kod bolesnika sa teškom domicilnom pneumonijom koji zahtijevaju MV u JIM na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. Provedena je opservacijska retrospektivna studija. Uključeno je 65 bolesnika starijih od 18 godina sa primarnom dijagnozom domicilne pneumonije koji su bili na MV. Bolesnici su bili primljeni u JIM tijekom perioda od 4 godine. Prikupljeni su demografski, klinički i laboratorijski podaci za svakog bolesnika. Univarijantna analiza je napravljena kako bi se utvrdile varijable povezane sa smrtnim ishodom. Statistički značajne razlike između skupina su: medijan trajanja boravka u JIM, medijan trajanja MV, potreba za kontinuiranom venovenskom hemodiafiltracijom (CVVHDF), omjer parcijalnog arterijskog tlaka kisika i udjela kisika u udahnutoj smjesi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), medijan broja leukocita, medijan APACHE II zbroja te prisutnost šoka kod prijema. Smatramo kako je potrebno obratiti veću pozornost kod bolesnika sa manjom vrijednosti omjera $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ jednako kao i kod bolesnika kojima je potrebna CVVHDF kako bi se pravovremeno započelo s terapijom i time povećala vjerojatnost preživljenja.

Ključne riječi: teška domicilna pneumonija, jedinica intenzivne medicine, ishod liječenja

Summary

TREATMENT OUTCOME OF SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN INTENSIVE CARE UNIT

Leo Dumbović

University of Zagreb

School of Medicine

Severe community-acquired pneumonia requires treatment in intensive care unit (ICU). It develops in 5 to 10% of patients with community-acquired pneumonia who are admitted to hospital. Numerous factors affect the outcome from severe community-acquired pneumonia in ICU, yet the factors have not been well investigated among the subgroup of patients who require mechanical ventilation (MV). The aim of this study is to determine factors affecting mortality for patients with severe community-acquired pneumonia that require MV in ICU of the University Hospital for Infectious Diseases “Dr. Fran Mihaljević”. This retrospective observational study evaluated 65 patients with age over 18 years with severe community-acquired pneumonia that require MV in ICU over the period of 4 years. Demographic, clinical and laboratory characteristics were collected for each patient. Univariate analysis is performed to determine factors affecting mortality. It was found that length of ICU stay, duration of mechanical ventilation, need for continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF), ratio of arterial partial pressure of oxygen to fractional inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), white blood count, median of APACHE II score, and shock at admission were significantly different between survivors and non-survivors. We concluded that attention should be paid to patients with a lower value of $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio as well as in patients requiring CVVHDF to initiate therapy timely, thereby increasing the likelihood of survival.

Key words: severe community-acquired pneumonia, intensive care unit, mortality

1. Uvod

Pneumonija se definira kao akutna upala plućnog parenhima koja je uzrokovana različitim infektivnim uzročnicima (1). Tijekom povijesti pneumonija je prepoznata kao opasna i često smrtonosna bolest te se smatra najčešćim uzrokom sepse, teške sepse i septičkog šoka (2). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2015. godine godišnje u Hrvatskoj od pneumonije oboli oko 57 tisuća ljudi (3), dok je prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije broj smrtnih ishoda za istu godinu u Hrvatskoj oko 560 (4).

Postoje različite klasifikacije pneumonije, svaka sa svojim prednostima i nedostacima, no danas se smatra da je etiološka podjela jedina točna (5), iako se često uzročnika pneumonije ne uspijeva dokazati (6). Češća i opće prihvaćena podjela je na: pneumonije iz opće populacije (domicilne pneumonije), bolničke (nozokomijalne pneumonije) te pneumonije u bolesnika sa oslabljenom imunološkim sustavom (7). Domicilna pneumonija je svaka upala pluća nastala izvan bolnice u imunokompetentnih bolesnika. Nozokomijalna pneumonija je svaka pneumonija nastala nakon dva dana boravka u bolnici. Pneumonija kod bolesnika sa oslabljenom prirodnom ili stečenom, odnosno humoralnom i staničnom imunošću se svrstava u skupinu pneumonija u osoba sa oslabljenom imunošću, bez obzira radi li se o domicilnoj ili bolničkoj infekciji (5). Domicilna pneumonija jedan je od najčešćih uzroka smrti od infektivnih bolesti u razvijenim državama te se procjenjuje da broj smrtnih slučajeva u Europi godišnje iznosi 1,2 – 11,6 na 1000 stanovnika (8). Od ukupnog broja oboljelih od domicilne pneumonije između 22 i 42% bolesnika je potrebno hospitalizirati, od kojih je 5 do 10% bolesnika

potrebno primiti u jedinicu intenzivne medicine (JIM) zbog pogoršanja bolesti, odnosno razvoja teške domicilne pneumonije (2). U skladu sa prethodno navedenim teška domicilna pneumonija se definira kao pneumonija stečena izvan bolnice koja zahtjeva liječenje u JIM (9). To je teška i progresivna bolest, koja u slučaju napredovanja iz lokalne u sistemnu infekciju može rezultirati sa nastankom sepse, teške sepse, septičkog šoka te višestrukim organskim zatajenjem (10). Između 58 i 87% oboljelih od teške domicilne pneumonije će razviti zatajenje plućne funkcije te će im biti potrebna mehanička ventilacija (MV) (11). Teška domicilna pneumonija ima smrtnost do čak 50% (12-14). Smatra se da je identifikacija bolesnika sa teškom domicilnom pneumonijom kojima je potrebno liječenje u JIM od iznimne važnosti jer je dokazano da bolesnici koji nisu na vrijeme prepoznati, odnosno kojima je odgođeni primitak i liječenje u JIM imaju manju stopu preživljenja (10,15,16). Zbog navedenog su uvedeni objektivni kriteriji kako bi se uspješnije identificiralo bolesnike kojima je potrebno liječenje u JIM. Za ocjenu težine bolesti najčešće se koriste kriteriji prema smjernicama Britanskog torakalnog društva (BTS) (**Tablica 1**), *Pneumonia severity index* (PSI) (**Tablica 2**) i prema smjernicama Američkog društva za infektološke bolesti i Američkog torakalnog društva (IDTS/ATS) (**Tablica 3**) (7,10,15,17). Ranija istraživanja su pokazala značajnu povezanost smrtnog ishoda kod teške domicilne pneumonije sa različitim čimbenicima. Među najvažnijim su starija životna dob (12,16,18), zatajenje respiratorne funkcije uz potrebu za MV (12,16,18-21), multilobarna zahvaćenost pluća (18,21), bakterijemija (16,20,21), prisustvo šoka (12,16,18-22), akutna renalna insuficijencija (16,20-22) i visoki *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) zbroj (21). Komorbiditeti su isto važni čimbenici koji određuju težinu bolesti i bitni su za procjenu

potrebe za liječenjem u JIM (10,15). Komorbiditeti koji su od velike važnosti za daljnje vođenje, odnosno praćenje i liječenje bolesnika su: kronična opsturktivna bolest pluća (KOPB), kronično zatajenje bubrega, bolest koronarnih žila, kronično zatajenje srca, šećerna bolest, maligne bolesti, kronične neurološke bolesti te kronična bolest jetre (10). Ipak, gotovo jedna trećina bolesnika sa teškom domicilnom pneumonijom je prethodno bila zdrava (15).

U ovom uvodu su prikazani brojni čimbenici koji utječu na ishod liječenja teške domicilne pneumonije u JIM, no još su uvijek nedovoljno istraženi u skupini bolesnika sa teškom domicilnom pneumonijom kojima je potrebna MV (21). Cilj ovog rada je utvrditi čimbenike povezane sa smrtnim ishodom kod bolesnika sa teškom domicilnom pneumonijom koji zahtjevaju MV u JIM na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.

Tablica 1. Prikaz kriterija CURB-65 za ocjenu težine pneumonije prema smjernicama Britanskog torakalnog društva.

Dodjeljuje se 1 bod za svaki od navedenih kriterija*:
1. Frekvencija disanja $\geq 30/\text{min}$
2. Smetenost ^b
3. Dijastolički tlak ≤ 60 mmHg ili sistolički tlak < 90 mmHg
4. Urea ^c > 7 mmol/L
5. Dob ≥ 65 godina

Broj bodova:	Smrtnost (%)	Preporučeno mjesto zbrinavanja bolesnika
0	0,7	Izvanbolničko liječenje
1	2,1	Izvanbolničko liječenje
2	9,2	Kratko bolničko liječenje
3	14,5	Bolničko liječenje, kandidat za JIM ^a
4	40	Bolničko liječenje, kandidat za JIM ^a
5	57	Bolničko liječenje, kandidat za JIM ^a

* Potrebna su minimalno 3 kriterija za liječenje u JIM

^a Odluka liječnika o liječenju u JIM ovisi o navedenim kriterijima, te o subjektivnim faktorima i iskustvu (npr. razvoj komplikacija pneumonije, egzacerbacija osnovne bolesti,...) (15)

^b Novonastala dezorijentacija osobe prema drugima, vremenu i prostoru (7,15)

^c Koncentracija uree u krvi

Tablica 2. Prikaz kriterija za ocjenu težine pneumonije prema Pneumonia severity index.

Demografske karakteristike	Dob	
	Muškarci	+1 bod za godinu života
	Žene	+1 bod za godinu života -10 bodova
	Osobe iz doma za starije osobe	+10 bodova
Komorbiditeti	Neoplazma	+30 bodova
	Bolest jetre	+20 bodova
	Kongestivno zatajenje srca	+10 bodova
	Cerebrovaskularna bolest	+10 bodova
	Bolest bubrega	+10 bodova
Klinički znakovi / vitalni znakovi	Smetenost ^a	+20 bodova
	Frekvencija disanja $\geq 30/\text{min}$	+20 bodova
	Sistolički tlak $< 90 \text{ mmHg}$	+20 bodova
	Temperatura $< 35^\circ\text{C}$ ili $\geq 40^\circ\text{C}$	+15 bodova
	Puls $\geq 125/\text{min}$	+10 bodova
Laboratorijski i radiološki nalazi	Arterijski pH $< 7,35$	+30 bodova
	Urea ^b $\geq 11 \text{ mmol/L}$	+20 bodova
	Koncentracija natrija $< 130 \text{ mmol/L}$	+20 bodova
	Koncentracija glukoze u krvi $\geq 14 \text{ mmol/L}$	+10 bodova
	Hematokrit $< 30\%$	+10 bodova
	Parcijalni arterijski tlak kisika $< 60 \text{ mmHg}$	+10 bodova
	Pleuralni izljev	+10 bodova

Broj bodova (rizična skupina):	Smrtnost (%)	Preporučeno mjesto zbrinavanja bolesnika
<50 (I)	0,1	Izvanbolničko liječenje
51-70 (II)	0,6	Izvanbolničko liječenje
71-90 (III)	2,8	Izvanbolničko liječenje/kratko bolničko liječenje
91-130 (IV)	8,2	Bolničko liječenje, kandidat za JIM*
>130 (V)	29,2	Bolničko liječenje, kandidat za JIM*

* Odluka liječnika o liječenju u JIM ovisi o navedenim kriterijima, te o subjektivnim faktorima i iskustvu (npr. razvoj komplikacija pneumonije, egzacerbacija osnovne bolesti,...) (15)

^a Novonastala dezorijentacija osobe prema drugima, vremenu i prostoru (7,15)

^b Koncentracija uree u krvi

Tablica 3. Prikaz kriterija za ocjenu težine pneumonije s potrebom liječenja u jedinici intenzivne medicine prema smjernicama Američkog društva za infektološke bolesti i Američkog torakalnog društva.

Veliki kriteriji* (dovoljan je 1 od 2 kriterija)	1. Potreba za mehaničkom ventilacijom
	2. Septički šok
Manji kriteriji* (potrebna su 3 od 9 kriterija)	1. Frekvencija disanja $\geq 30/\text{min}$
	2. Multilobarna zahvaćenost pluća
	3. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2^a < 250 \text{ mmHg}$
	4. Smetenost ^b
	5. Urea ^c $> 7 \text{ mmol/L}$
	6. Hipotenzija ^d
	7. Leukopenija ^e
	8. Trombocitopenija ^f
	9. Hipotermija ^g

* Potrebno je zadovoljiti 1 od 2 velika **ili** 3 od 9 manja kriterija

^a Omjer parcijalnog arterijskog tlaka kisika i udjela kisika u udahnutoj smjesi

^b Novonastala dezorijentacija osobe prema drugima, vremenu i prostoru (7,15)

^c Koncentracija uree u krvi

^d Definira se kao sistolički tlak $\leq 90 \text{ mmHg}$ ili potreba za agresivnom nadoknadom tekućine

^e Broj leukocita manji od $4 \times 10^9/\text{L}$

^f Broj trombocita manji od $100 \times 10^9/\text{L}$

^g Tjelesna temperatura manja od 36°C

2. Ispitanici i metode

Za potrebe ovog rada provedena je opservacijska retrospektivna studija. U studiju su uključeni bolesnici ≥ 18 godina sa primarnom dijagnozom domicilne pneumonije. Svi su bolesnici bili primljeni u JIM tijekom perioda od 4 godine (od siječnja 2013. godine zaključno sa prosincem 2016. godine). Pneumonija je definirana kao novonastali infiltrat na rendgenu pluća uz dva od šest klinička znaka pneumonije: kašalj, stvaranje sputuma, auskultatorni znak konsolidacije pluća, tjelesna temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ili $<35^{\circ}\text{C}$, leukocitoza (broj leukocita $>10 \times 10^9/\text{L}$) ili leukopenija (broj leukocita $<4 \times 10^9/\text{L}$) i više od 10% nezrelih neutrofilnih stanica (15). Potreba za MV je uzeta kao kriterij za tešku domicilnu pneumoniju. Šok je definiran kao vrijednost sistoličkog tlaka <90 mmHg koji se ne poboljšava na nadoknadu tekućinom ili kao potrebu za liječenjem vazopresorima duže od 4 sata.

Imunokompromitirani bolesnici, bolesnici sa tuberkulozom pluća, bolesnici sa dijagnozom KOPB i bolesnici sa pneumonijom kojoj je bio dokazan uzročnik virus influence su bili izuzeti iz ove studije.

Prikupljeni su sljedeći demografski, klinički i laboratorijski podaci za svakog bolesnika sa teškom domicilnom pneumonijom kojemu je bila potrebna MV: dob, spol, trajanje liječenja u JIM, trajanje MV, vrijednost omjera parcijalnog arterijskog tlaka kisika i udjela kisika u udahnuтой smjesi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), APACHE II zbroj, potreba za ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom (ECMO), potreba za kontinuiranom venovenskom hemodijalizacijom (CVVHDF), broj leukocita, vrijednost C reaktivnog proteina (CRP) i prisutnost šoka kod prijema.

APACHE II zbroj je jedan od najčešće korištenih sustava bodovanja težine bolesti (23). Zbroj procjenjuje kako težina bolesti za svakog individualnog bolesnika utječe na sam ishod bolesti (24). Ovaj bodovni sustav ocjenjuje slijedeće varijable tijekom prvih 24 sata od primitka u JIM: tjelesna temperatura ($^{\circ}\text{C}$), srednji arterijski tlak (mmHg), puls (broj/min), frekvencija disanja (broj/min), parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi (PaO_2) (mmHg) ako je frakcija kisika u izdahnutom zraku (FiO_2) $<50\%$ ili alveolarni-arterijski gradijent kisika (mmHg) ako je $\text{FiO}_2 \geq 50\%$, pH arterijske krvi, koncentracija serumskog natrija (mmol/L), koncentracija serumskog kalija (mmol/L), koncentracija serumskog kreatinina ($\mu\text{mol/L}$), hematokrit, broj leukocita (broj $\times 10^9/\text{L}$), *Glasgow coma score* (GCS) (25), dob (godine), te komorbiditeti (ciroza jetre, kronično zatajenje srca *New York Heart Association* klasa IV, KOPB, ovisnost o dijalizi, te imunokompromitiranost) (24). Svaka varijabla je ocijenjena od 0 do 4. Maksimalan zbroj bodova iznosi 71 (24). Rezultat, kao zbroj bodova svih varijabli, predstavlja prediktornu smrtnost te je prikazana u **Tablici 4** (26).

Podatci o bolesnicima su prikupljeni retrospektivno iz računalne baze podataka sa Zavoda za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju.

Statistička analiza je provedena uporabom statističkog programa SAS, verzija 9.2. Varijable u analizi grupa bolesnika su izražene kao medijan i raspon za kontinuirane varijable, a za kategoričke varijable kao frekvencije i postotci. Kontinuirane varijable su testirane, te nemaju zadovoljene uvjete normalne distribucije i homogenosti varijance, stoga je primjenjen neparametrijski Mann-Whitney *U*-test za usporedbu grupa. Kategoričke varijable su uspoređene Fisherovim egzaktnim testom. Oba navedena testa su dvosmjerni (eng. two-tailed).

Univariјantna analiza je napravljena kako bi se utvrdile varijable povezane sa smrtnim ishodom kod bolesnika sa teškom domicilnom pneumonijom koji zahtjevaju MV u JIM. Statistička značajnost je uzeta kod p-vrijednosti <0,05.

Tablica 4. Prikaz povezanosti APACHE II zbroja i smrtnosti (26).

Zbroj bodova	Smrtnost (%)
0-4	1
5-9	3
10-14	6
15-19	11
20-24	29
25-29	37
30-34	71
≥35	87

3. Rezultati

Kriterije za uključanje u ovu studiju zadovoljilo je 65 bolesnika, od kojih su 46 (70,8%) bili muškarci, a 19 (29,2%) žene. Medijan (raspon) dobi bolesnika je 59 (21-91) godina. Smrtnost bolesnika je bila 20% (13 bolesnika). Usporedba između preživjelih i umrlih u JIM (preživjeli $n=52$, umrli $n=13$) je prikazana u **tablici 5**. Statistički značajne razlike između grupa su medijan trajanja boravka u JIM, medijan trajanja MV, potreba za CVVHDF, omjer $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, medijan broja leukocita, medijan APACHE II zbroja te prisutnost šoka kod prijema. Medijan dobi, vrijednosti CRP-a i prokalcitonina, potreba za ECMO postupkom, kao i spol nisu pokazali statističko značajne razlike između dviju grupa.

Tablica 5

Univarijantna analiza smrtnosti uzrokovane teškom domicilnom pneumonijom u JIM.
($n=65$).

Varijabla	Umrli ($n=13$)	Preživjeli ($n=52$)	p vrijednost
Dob, godine, medijan (raspon)	58 (21-91)	60 (33-84)	0,472 ^a
ECMO, n (%)	8 (61.5)	17 (32.7)	0,108 ^b
Trajanje boravka u JIM, dani, medijan (raspon)	7 (1-22)	17 (3-109)	0,002 ^a
Muški spol, n (%)	9 (69,2)	37 (71,2)	1,000 ^b
CVVHDF, n (%)	9 (69,2)	15 (28,85)	0,011 ^b
Trajanje MV, dani, medijan (raspon)	7 (1-22)	17 (3-109)	0,002 ^a
PaO ₂ /FiO ₂ , omjer u jedinici milimetar živinog stupca, medijan (raspon)	69 (30-112)	82 (42-240)	0,025 ^a
Medijan APACHE II score (raspon)	33 (19-39)	19 (4-36)	0,001 ^a
Šok kod prijema, n (%)	8 (61,54)	11 (21,15)	0,014 ^b
Leukociti, broj $\times 10^9/L$ krvi, medijan (raspon)	5.2 (0,8-18,5)	15,2 (1,1-31,6)	0,032 ^a
C reaktivni protein, broj u mg/L krvi, medijan (raspon)	323,5 (128-558,3)	230.4 (8,3-649)	0,197 ^a
Prokalcitonin, broj u mcg/L krvi, medijan (raspon)*	22,34 (0,266-251,28)	4,33 (0,19-175,12)	0,200 ^a

*prokalcitonin je izračunat na uzorku $n=58$ (umrli $n=12$, preživjeli $n=46$)

^a *Mann Whitney test*

^b Fisherov egzaktni test

4. Rasprava

Smrtnost u ovoj studiji iznosi 20% te je manja u usporedbi sa studijama provedenim na populaciji bolesnika sa teškom domicilnom pneumonijom koje su obuhvaćale i bolesnike kojima nije bila potrebna mehanička ventilacija čiji su dobiveni udjeli smrtnosti u rasponu od 23,6% do 48,6% (12,16,18-20,27,28). Smrtnost u malobrojno dostupnim studijama koje su promatrale isključivo bolesnike sa teškom domicilnom pneumonijom na MV iznosi 55% (11), 56% (21) i 32% (22) što su značajno više vrijednosti u odnosu na dobivene u ovom radu. Teška domicilna pneumonija kod bolesnika kojima je potrebno liječenje u JIM još uvijek ima visoku smrtnost (20), stoga je važno prepoznati prediktorne faktore kako bi se moglo započeti sa intenzivnijom terapijom i samim time poboljšati učinak liječenja.

Rezultati ovog rada su pokazali da preživjeli bolesnici imaju duži boravak u JIM, što je očekivano s obzirom da je značajan broj bolesnika umrlo u prvim danima od primitka u JIM. Mnogo studija je dokazalo da je šok kod prijema čimbenik koji se povezuje sa većom smrtnosti (2,12,16,18-20,22,28). Ovaj rad svakako podupire navedena istraživanja jer je također dokazano da je šok kod prijema u JIM prediktor lošeg ishoda te može biti razlog smrti značajnom broju bolesnika koji su umrli unutar prvih dana. Prethodne nabrojane studije (2,12,16,18-20,28) su dokazale kako je potreba za MV čimbenik rizika koji se povezuje sa većom smrtnosti. Iako u ovom radu nije istraživana potreba za MV kao prediktorni faktor, jer su svi bolesnici bili podvrgnuti MV, već trajanje MV koje je pokazalo da je duže u preživjelih, što bi se opet moglo objasniti činjenicom da su preživjeli imali očekivano duži boravak u JIM. Vrijednost omjera $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ mmHg ukazuje na lošiju oksigenaciju, mogući

razvoj akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) te posljedično i zatajenje organa (15,29). Svi bolesnici su u ovom radu imali omjer $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ mmHg i prikazano je da je manja vrijednost omjera povezana sa lošijim ishodom, što također Tejerina i sur. navode u svojem istraživanju (22). Ovdje je bitno istaknuti i potrebu za uvođenjem ECMO potpore kod bolesnika čija se funkcija pluća nije popravljala na MV. ECMO postupak je dokazan kao uspješna potporna terapijska opcija u bolesnika koji ne reagiraju na konvencionalnu MV usred razvoja ARDS (30-32), no još uvijek nedostaju studije koje govore o uspješnosti ECMO postupka kod zatajenja plućne funkcije uzrokovane teškom domicilnom pneumonijom čiji uzročnik nije virus influence. Potreba za CVVHDF postupkom je također prediktor lošeg ishoda na temelju rezultata dobivenih u ovom radu. Takvu povezanost su dokazale prethodne studije (2,16,20,22), dok Paganin i sur. (18) nisu dokazali povezanost. Potrebno je naglasiti kako je CVVHDF postupak dobar pokazatelj težine disfunkcije bubrega te je svrstan kao kriterij zatajenja organa (29). APACHE II zbroj je dobar pokazatelj težine pneumonije (20) i prediktor lošijeg ishoda bolesti (2,11,20,22,27,28). Ovaj rad podupire studije koje su dokazale da je APACHE II zbroj prediktor lošeg ishoda bolesti svojim rezultatima. Prema rezultatima ovog rada broj leukocita je značajno manji u skupini umrlih, dok Aydogdu i sur. (11) i Lee i sur. (21) nisu ustanovili statističko značajnu razliku u svojim radovima. Mandell i sur. u svojem radu navode kako je leukopenija povezana sa povećanom smrtnošću te nosi povećani rizik za nastanak ARDS-a kod bolesnika sa teškom domicilnom pneumonijom (15). Podvojena su mišljenja o važnosti broja leukocita za procjenu težine pneumonije.

Smjernice BTS i kriteriji PSI ne navode broj leukocita kao kriterij, dok je IDTS/ATS uvrstio leukopeniju pod skupinu manjih kriterija (vidi gore).

Kao što je prethodno napisano, septički šok i potreba za MV su prepoznati kao važni čimbenici rizika koji se povezuju sa povećanim smrtnim ishodom te su stoga implementirani u smjernice IDTS/ATS kao veliki kriteriji za ocjenu težine pneumonije s potrebom liječenja u JIM (Tablica 3). Važno je obratiti pozornost i na čimbenike koji nisu uvršteni u IDTS/ATS kriterije, a povezani su sa smrtnim ishodom poput: starije životne dobi (12,19,20), vrste uzročnika pneumonije (2,12,18), bakterijemije (18,20) i razvoja ARDS-a (16). Iako se u ovoj studiji vrijednosti CRP-a i prokalcitonina ne razlikuju značajno između skupine preživjelih i umrlih, Khan i sur. (8) su dokazali značajnu povezanost ne samo vrijednosti CRP-a i prokalcitonina, već i drugih biomarkera koji bi zajedno sa navedenim kriterijima za ocjenu težine pneumonije (vidi Tablica 1., 2., 3.) bili dobar predviđajući čimbenik za rano prepoznavanje neuspješnog liječenja te time poboljšali preživljenje u bolesnika sa teškom domicilnom pneumonijom koji zahtijevaju liječenje u JIM. Premda ti čimbenici nisu uvršteni u kriterije potrebne su daljnje studije o njihovoj važnosti i mogućem uvođenju u smjernice za primitak u JIM. Smjernice koje je objavilo IDSA/ATS 2007. godine, dio vezan uz ocjenu težine pneumonije s potrebom liječenja u JIM, su zapravo revidirane smjernice ATS-a iz 2001. godine uz dodatak šest novih manjih kriterija. Taj dodatak je rezultat brojnih radova i istraživanja koji su prikazivali i utvrđivali varijable povezane sa smrtnim ishodom kod bolesnika sa teškom domicilnom pneumonijom (15). To ukazuje na važnost radova i istraživanja, jer se samo na temelju njihovih rezultata mogu otkrivati nove spoznaje koje će na pravilan

način biti prepoznate i uvjetovati da se smjernice mijenjaju. Ovaj rad je upravo rađen s ciljem da utvrdi varijable povezane sa smrtnim ishodom i da pridonese novim spoznajama u svrhu poboljšanja ishoda liječenja teške domicilne pneumonije u JIM. To je nužno jer je još uvijek smrtnost od teške domicilne pneumonije visoka (12-14). Nekoliko ograničenja je prisutno u ovom radu. Prvo, radi se o retrospektivnom opservacijskom istraživanju na manjem broju ispitanika nego u drugim studijama (2,12,16,18-20,27,28), no te studije su obuhvaćale i bolesnike koji nisu mehanički ventilirani. Drugo, napravljena je univarijantna analiza koja prikazuje kako jedna neovisna varijabla utječe na drugu ovisnu, dok bi uz pomoć multivarijantne analize bilo moguće prikazati utjecaj više neovisnih varijabli na drugu ovisnu, odn. predviđanu varijablu. Treće, nije analiziran učinak eventualnog započinjanja antimikrobne terapije prije primitka u JIM kao ni adekvatnost antimikrobne terapije primljene u JIM što znatno može utjecati na smrtnost. Prednost ovog rada je utvrđivanje čimbenika povezanih sa smrtnim ishodom kod izdvojene populacije, odnosno kod bolesnika sa teškom domicilnom pneumonijom koji su bili na MV.

5. Zaključak

U ovom radu su dokazani različiti čimbenici povezani sa smrtnim ishodom kod bolesnika sa teškom domicilnom pneumonijom koji zahtjevaju MV u JIM. Međutim smatramo kako treba naglasiti važnost dokazane korelacije omjera $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ i potrebe za CVVHDF sa smrtnim ishodom. Od prije je poznato da navedeni čimbenici govore o težini zahvaćanja primarnog organa i o razvoju višestrukog organskog zatajenja. Stoga je potrebno obratiti veću pozornost kod bolesnika sa manjom vrijednosti omjera $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ jednako kao i kod bolesnika kojima je potrebna CVVHDF kako bi se pravovremeno započelo s terapijom i time povećala vjerojatnost preživljenja.

Zahvale

Zahvaljujem se svojem mentoru doc. dr. sc. Marku Kutleši, dr. med., njegovoj pomoći, strpljenju, podršci i uloženom trudu pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojim roditeljima na iskazanoj ljubavi i podršci tijekom pisanja ovog rada kao i tijekom cijelog studija.

Literatura

1. Mackenzie G. The definition and classification of pneumonia. *Pneumonia*. 22. kolovoz 2016.;8(1):14. doi: 10.1186/s41479-016-0012-z
2. Walden AP, Clarke GM, McKechnie S, Hutton P, Gordon AC, Rello J i sur. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Crit Care*. 01. travanj 2014.;18(2):R58. doi: 10.1186/cc13812
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. godinu. Stevanović R, Capak K, Benjak T, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2016 [pristupljeno 12. travanja 2017.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/02/Ljetopis_2015_IX.pdf
4. WHO Health Statistics and Information Systems [Internet]. Geneva – World Health Organization; 1979- [ažurirano u prosincu 2016; pristupljeno 12. travanja 2017.]. Dostupno na: http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/
5. Kuzman I. Pneumonias: Pathogens and Diagnostics. *Medicus*. 26. siječanj 2005.;14(1_ARI):71-82.
6. Gelfer G, Leggett J, Myers J, Wang L, Gilbert DN. The clinical impact of the detection of potential etiologic pathogens of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 31. prosinac 2015.;83(4):400-6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.08.001
7. National Clinical Guideline Centre (UK). Pneumonia: diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014

[pristupljeno 30. travanja 2017.]. Dostupno na:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK263426/>.

8. Khan F, Martin-Loeches I. The significance of clinical scores and biological markers in disease severity, mortality prediction, and justifying hospital admissions in patients with community-acquired pneumonia. *Community Acquired Infection*. 01. travanj 2016.;3(2):36. doi: 10.4103/2225-6482.184909
9. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD i sur. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 01. lipanj 2001.;163(7):1730-54. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.at1010
10. Rello J. Demographics, guidelines, and clinical experience in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 26. studeni 2008.;12(Suppl 6):S2. doi: 10.1186/cc7025
11. Aydogdu M, Ozyilmaz E, Aksoy H, Gursel G, Ekim N. Mortality prediction in community-acquired pneumonia requiring mechanical ventilation; values of pneumonia and intensive care unit severity scores. *Tuberk Toraks*. Siječanj 2010.;58(1):25-34.
12. Almirall J, Mesalles E, Klamburg J, Parra O, Agudo A. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest*. 28. veljače 1995.;107(2):511-6.

13. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA i sur. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Jama*. 10. siječanj 1996.;275(2):134-41.
14. Baudouin SV. The pulmonary physician in critical care• 3: Critical care management of community acquired pneumonia. *Thorax*. 01. ožujak 2002.;57(3):267-71.
15. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC i sur. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 01. ožujak 2007.;44(Suppl 2):S27-72. doi: 10.1086/511159
16. Sirvent JM, de la Torre MC, Lorencio C, Taché A, Ferri C, Garcia-Gil J i sur. Predictive factors of mortality in severe community-acquired pneumonia: a model with data on the first 24h of ICU admission. *Med Intensiva*. 31. srpanj 2013.;37(5):308-15. doi: 10.1016/j.medin.2013.03.003
17. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE i sur. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 23. siječanj 1997.;336(4):243-50. doi: 10.1056/NEJM199701233360402
18. Paganin F, Lilienthal F, Bourdin A, Lugagne N, Tixier F, Genin R i sur. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor. *Eur Respir J*. 01. studeni 2004.;24(5):779-85. doi: 10.1183/09031936.04.00119503

19. Erdem H, Turkan H, Cilli A, Karakas A, Karakurt Z, Bilge U i sur. Mortality indicators in community-acquired pneumonia requiring intensive care in Turkey. *Int J Infect Dis* [Internet]. 30. rujan 2013. [pristupljeno 13.04.2017.];17(9):e768-72. Dostupno na: [http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(13\)00144-6/fulltext](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(13)00144-6/fulltext)
20. Rodriguez A, Lisboa T, Blot S, Martin-Loeches I, Solé-Violan J, De Mendoza D i sur., Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Mortality in ICU patients with bacterial community-acquired pneumonia: when antibiotics are not enough. *Intensive Care Med*. 1. ožujak 2009.;35(3):430-8. Doi: 10.1007/s00134-008-1363-6
21. Lee JH, Ryu YJ, Chun EM, Chang JH. Outcomes and prognostic factors for severe community-acquired pneumonia that requires mechanical ventilation. *Korean J Intern Med*. 30. rujan 2007.;22(3):157-63.
22. Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, Anzueto A, Palizas F, González M i sur. Prognosis factors and outcome of community-acquired pneumonia needing mechanical ventilation. *J Crit Care*. 30. rujan 2005.;20(3):230-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2005.05.010
23. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critically ill. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 01. listopad 2008.;8(5):181-5. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkn033
24. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 01. listopad 1985.;13(10):818-29.

25. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet*. 13. srpanj 1974.;304(7872):81-4.
26. Niewiński G, Starczewska MH, Kański A. Prognostic scoring systems for mortality in intensive care units—the APACHE model. *Anaesthesiol Intensive Ther*. Ožujak 2014.;46(1):46-9.
27. Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 01. veljača 2002.;8(2):93-100.
28. Yoshimoto A, Nakamura H, Fujimura M, Nakao S. Severe community-acquired pneumonia in an intensive care unit: risk factors for mortality. *Intern Med*. 2005;44(7):710-6.
29. Mayr VD, Dünser MW, Greil V, Jochberger S, Luckner G, Ulmer H i sur. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Crit Care*. 03. studeni 2006.;10(6):R154. doi: 10.1186/cc5086
30. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy JW, Schuerer DJ i sur. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg*. 01. listopad 2004.;240(4):595-607.
31. Peek GJ, Moore HM, Moore N, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest*. 30. rujan 1997.;112(3):759-64.
32. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N i sur. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza

Investigators. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. JAMA. 04. studeni 2009.;302(17):1888-95. doi: 10.1001/jama.2009

Životopis

OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Leo Dumbović

Datum rođenja: 25.11.1991.

Mjesto rođenja: Zagreb

Državljanstvo: Hrvatsko

E-mail: leo.dumbovic@gmail.com

OBRAZOVANJE

2011. – 2017. – Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2010. – 2011. – Grand Valley State University

2006. – 2010. – Športska gimnazija

2000. – 2006. – Osnovna škola Ante Kovačić

1998. – 2000. – Osnovna škola Marin Držić

VJEŠTINE I ZNANJA

Trenirao sam plivanje u HAPK Mladost od 1998.-2013. godine. Nastupao sam na brojnim međunarodnim i državnim natjecanjima (najveći uspjeh mi je državni prvak u juniorskoj konkurenciji).

Aktivno se koristim engleskim jezikom.